Inter-actions dysimmunité-placenta et conséquences obstétricales

Pr P.Hoffmann

Département de gynécologie-Obstétrique et médecine de la procréation

CHUGA

Implantation précoce humaine

Modifié d'après Fitzgerald *et al*, 2008

Tolérance foeto-maternelle

- Rôle du CMH
- Cytokines (LIF, TGF-β, IL1O, …)
- Apoptose des cellules T
- Immuno-régulation
- Rôle du complément

Expression du CMH dans le conceptus

American Journal of Reproductive Immunology 63 (2010) 534–543

Trophectoderme
Facteurs précoces : LIF, EGF, IL-1
Masse cellulaire interne
µ-villosités
Intégrines
Pinopode
Cellules épithéliales maternelles
Modulation de la tolérance, modification du profil des intégrines, production de LIF et prostaglandines
Vaisseau maternel
Décidualisation (progesterone)
Glande endométriale

Maintien du corps jaune
HCG
Régulation de l'invasion cellulaire et de l'expression de gènes (VEGF)
Cytotrophoblaste
Modulation des intégrines
syncytiotrophoblastes
Production de cytokines et de facteurs de croissance
Facteurs angiogènes (VEGF, FGF…)
Glande endométriale
Stroma endométrial
L'invasion trophoblastiques résulte de l'équilibre entre les MMPs, les TIMPs, PAI

Développement du syncytium trophoblastique et préparation de la chambre intervilleuse

- Erosion et envahissement des capillaires maternels
- Remplissage d'espaces dans le syncytium par un percolat issu de la circulation maternelle
- Fusion progressive des lacunes pour donner les futurs espaces intervilleux

Détail d'une villosité crampon

Placentation

- Deux phénomènes majeurs:
  - **Mise en place d'une coque trophoblastique de protection**
  - **Envahissement par les trophoblastes extravilleux des tissus maternels**

Coque trophoblastique et bouchons trophoblastiques oxygénation progressive de la chambre intervilleuse

Mise en place des membranes

- Rôle central de l'oxygène
- Induit l'apoptose de trophoblastes villeux
- La partie anti-embryonnaire du trophectoderme va au départ être villeuse, puis les villosités vont disparaitre et cette partie formera le chorion lisse (les amnioblastes, à l'intérieur formeront l'amnios)

Les deux membranes

A- le trophectoderme → les villosités → apoptose au pôle a-embryonnaire → Chorion lisse

B- les amioblastes → l'amnios

1- V.V. secondaire

2- Cœlome extra-embryonnaire

3- cavité amniotique

D- décidue

M- myomètre

P- placenta

→ sang maternel

D'après Jauniaux *et al.* • Antioxidant Molecules in Early Fetal Fluids
J Clin Endocrinol Metab, March 2004, 89(3):1452–1458

Développement placentaire: l'O2 en question

Une invasion trophoblastique insuffisante pourrait être cause de bouchons trophoblastiques insuffisants, conduisant à un début trop précoce de la circulation maternelle, induisant placenta « réduits » ou avortements spontanés.

Migration des trophoblastes extravilleux

CHAMBRE INTERVILLEUSE
Artères spiralées
PLAQUE BASALE
Trophoblastes extravilleux
DECIDUE
Artère basale
MYOMETRE
Artère radiaire
Artère arquée
PERITOINE

Transformation des artères spiralées

Période d'implantation précoce
Les NK utérins

- Les cellules immunitaires les plus représentées dans la décidue
- Très nombreuses sécrétions: cytokines, facteurs de croissances
- In vitro:
  - Démonstration d'un rôle pro-invasif sur les TEV (selon le terme de la grossesse, + fin de premier trimestre).
  - Démonstration d'une absence de cytotoxicité envers les trophoblastes (CT et TEV)
    trophoblastes = immuno-privilégiés
  - Probable destruction par les uNK activés par une hyper-inflammation

Villosités crampons et immunité

FIGURE 1 | Structure of a placental anchoring villus and its different trophoblast subtypes. Precursors, residing in the villous cytotrophoblast (vCTB) layer either differentiate into multinuclear syncytiotrophoblasts (STBs), surrounded by maternal blood, or give rise to proliferative proximal cell column trophoblasts (pCCTs) upon attachment of villi to the maternal decidua. After differentiation into distal cell column trophoblasts (dCCTs) extravillous trophoblasts (EVTs) develop, breaking through the overlying STB layer. EVTs detach from distal cell columns, migrate into the decidual stroma and the maternal spiral arteries replacing maternal endothelial cells. In the decidual stroma interstitial CTBs (iCTBs) interact with macrophages, B- and T-cells, mast cells, dendritic cells, neutrophils, decidual stromal cells, and uterine natural killer (uNK) cells. Moreover, iCTBs approach the vessel walls of spiral arteries and promote remodeling from outside. Also, veins (v), lymphatics (l) and glands (g) are invaded by these cells forming multinucleated trophoblast giant cells (GC) as an end-stage of differentiation.

Pollheimer *et al*., Uterine Regulation of Invasive Trophoblasts Frontiers in Immunology 2018

Rôle de l'environnement maternel sur les villosités

FIGURE 2 | Schematical depiction of soluble factors secreted from decidual macrophages, stromal cells, or glands. Mediators, stimulating proliferation of proximal cell column trophoblasts (pCCTs) in villous explant cultures are illustrated. dCCT, distal cell column trophoblast; STB, syncytiotrophoblast; vCTB, villous cytotrophoblast; iCTB, interstitial cytotrophoblast.

Pollheimer *et al*., Uterine Regulation of Invasive Trophoblasts Frontiers in Immunology 2018

Facteurs sécrétés dans la décidue

FIGURE 3 | Expression of decidual chemokines, cytokines and other soluble mediators affecting trophoblast migration and/or invasion. Some of the depicted factors likely play numerous roles at the fetal-maternal interface including activation and maturation of immune cells, as well as decidual angiogenesis and spiral artery remodeling. EVT, extravillous trophoblast; uNK cell, uterine natural killer cell; DF, decidual fibroblast.

Pollheimer *et al*., Uterine Regulation of Invasive Trophoblasts Frontiers in Immunology 2018

Exemple des Ac Antiβ2-GP1

- Diminution de la sécrétion d'HCG et de l'invasivité (in vitro)
- Expression trophoblastique anormale des intégrines et des cadhérines
- Inhibition de la prolifération
- Induction de l'apoptose
- Diminution de HB-EGF

Modifié d'après Biology of reprod, Di simone *et al*, 2010

β2GP1et implantation précoce?

- Adhésion et modification de la MEC nécessaire à l'implantation.
- Rôle (un peu) connu des AC Antiβ2GP1 sur: - les cellules endothéliales endométriales, avec ↘ facteurs angiogènes et des MMP2 via NFκB
- La prolifération trophoblastique (coque trophoblastique? Défaut de forme et de taille du placenta?)
- L'invasivité des TEC

Biology of reprod, Di simone *et al*, 2010

Exemple des anticorps anti-phospholipides

- Plusieurs effets sur les trophoblastes:

1. Inhibition de la différenciation des cytotrophoblastes villeux
2. Inhibition de l'invasion de la décidue par les cytotrophoblastes extravilleux
3. Induction de l'apoptose des syncytiotrophoblastes
4. Initiation d'une réponse maternelle inflammatoire à la surface des syncytiotrophoblastes

Localisation des anticorps aPL dans les syncytiotrophoblastes

C.A. Viall et al. / Journal of Autoimmunity 47 (2013) 45–57

QUE SE PASSE-T-IL DANS LA CHAMBRE INTERVILLEUSE PENDANT LA RESTE DE LA GROSSESSE?

Cordon ombilical
Cavité amniotique
Plaque choriale
Espace intervilleux
Villosité
Arbre villositaire
Plaque basale
Artères spiralées
P
M
CL
A
MZ
UC
CP
IVS
S
J
BP

La chambre intervilleuse

Echanges materno-foetaux

- Quand les Artères spiralées sont bien transformées : flux calme
- Quand les artères spiralées n'amortissent pas la circulation maternelle: « à coups » de la pression maternelle, stress oxydatif↗, destruction de syncytiotrophoblastes, envoi de signaux dans la circulation maternelle (PE)
- Quand un auto-anticorps se fixe sur les syncytiotrophoblastes, ou que les cytotrophoblastes sont exposés à la circulation maternelle: réaction Ag/Ac → Inflammation? Destruction?

Lésions microscopiques de l'hypoxie placentaire

- Villite chronique

Lésions microscopiques de l'hypoxie placentaire

- Excès de dépôts de fibrine avec nécrose villositaire

Athérose aiguë des artères utéro-placentaires

Dysimmunité et complications obstétricales

- PE
- PAG ou RCIU
- Insertion marginales ou vellamenteuses du cordon? (RCIU)
- Fragilité des membranes (Rupture avant terme)?
- Diminution des défenses apportées par les membranes et le placenta?

Dysimmunité et rupture prématurée des membranes

Table 2. Rates of pregnancy outcomes (delivery-associated hospitalizations) by diagnostic group

Diagnostic group	Age, mean years	Length of stay, mean no. of days	% with hypertensive disorders	% with premature rupture of membranes	% with intrauterine growth restriction	% with cesarean delivery
Systemic lupus erythematosus	29.6*	4.2*	23.2*	5	5.3*	39.4*
Rheumatoid arthritis	29.8*	3.1*	11.1†	6.4*	3.4†	37.2*
Antiphospholipid syndrome	31.3*	3.6*	13.0*	1.8†	5.1*	44.6*
Pregestational diabetes mellitus	30.1*	4.0*	27.4*	4.2	1.8	55.5*
Control	27.5	2.5	7.8	3.9	1.6	26.5

* $P < 0.001$ versus control, by Student's *t*-test for means and by chi-square test for proportions.
† $P < 0.01$ versus control, by Student's *t*-test for means and by chi-square test for proportions.

Arthritis and rheumatisl, Chakravarty *et al*, 2006

Equilibre stress oxydatif/implantation

Adapté d'après E. Jauniaux

En conclusion?

- Se poser des questions concernant l'immunité endométriale pour des taux HCG faibles, se négativant rapidement (ou des retards de règles dans les cycles réguliers)
  = défauts d'implantation, problème de uNK?
  Infection chronique (endométrite?)

- Se poser des questions concernant l'auto-immunité (spécifique et peut-être a-spécifique) pour toutes les pathologies la grossesse?

Merci!